Aus dem Pharmakologischen Institut der Martin Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. med. O. Geßner

Über die Wirkung von Veronal-Pyramidongemischen bei verschiedener Applikationsart

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

ARMIN NIETSCHMANN
aus Halle-Saale

Halle-Saale 1936

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14

Aus dem Pharmakologischen Institut der Martin Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. med. O. Geßner

Über die Wirkung von Veronal-Pyramidongemischen bei verschiedener Applikationsart

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

ARMIN NIETSCHMANN
aus Halle-Saale

Halle-Saale 1936

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Referent: Dozent Dr. med. habil. K. Pohle

Korreferent: Prof. Dr. med. O. Geßner

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Dezember 1936

Meiner Muttel
in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544704_0157

Als im Jahre 1921 das Veramon zur Einführung kam, waren es ursprünglich vier Vorzüge, die Starkenstein (16) für sein Kombinationspräparat in Anspruch nahm. Nach ihm war das Veramon erstens eine neue chemische Verbindung und nicht nur ein bloßes Gemenge von Veronal und Pyramidon. Zweitens war seiner Ansicht nach das Veramon auch ein beständiger Körper, der nicht nur vom Darm unzersetzt aufgenommen, sondern auch vom Nervengewebe ungespalten gebunden werden konnte. Drittens besaß nach Starkenstein das Veramon eine größere schmerzstillende Kraft, als es der Eigenwirkung seiner Bestandteile entsprach, und viertens zeigte es umgekehrt weniger schädliche Nebenwirkungen, als es die Einzeluntersuchung seiner Paarlinge erwarten ließ. Bei seinen Versuchen fand Starkenstein, daß Veronal und Pyramidon sich wechselseitig weitgehend entgifteten.

Von diesen vier Punkten erfuhr der erste schon sehr bald eine Richtigstellung. Von Pfeiffer (9, 10), Rheinboldt und Kircheisen (14), Hertel (3) sowie Kofler und Fischer (7) ist nachgewiesen worden, daß sich das Veronal zwar mit einem Molekül Pyramidon zu einer lockeren Additionsverbindung vereinigt, aber zwei Moleküle Pyramidon, wie es dem Mischverhältnis des Veramons entspricht, vermag Veronal nicht anzulagern. Eine Verbindung von der Zusammensetzung des Veramons gibt es also nicht, und dieser Anspruch ist inzwischen auch von Starkenstein selbst fallen gelassen worden.

Und ebenso wie der erste Punkt darf jetzt wohl auch der zweite als widerlegt gelten, obwohl Starkenstein (17) vor kurzem noch einmal versucht hat, ihn in abgeschwächter Form aufrecht zu halten. Starkenstein hat sich bemüht, nachzuweisen, daß das Veramon, wenn es auch selbst kein chemisch einheitlicher Stoff ist, so trotzdem vom Organismus schneller resorbiert wird als gewöhnliche Mischungen von Veronal und Pyramidon wegen des in ihm enthaltenen Pfeifferschen Körpers, und er hat als Stütze für seine Ansicht auf die kürzeren Einschlafzeiten hingewiesen, die er bei Kaninchen und Meerschweinchen nach Veramonfütterung glaubte feststellen zu können. Als entscheidend ist dieser Befund aber kaum anzusehen. Von Fischer und Salzer (1) ist ihm entgegengehalten worden, erstens, daß die Einschlafzeiten bei Kaninchen gar nicht so genau zu bestimmen sind, als daß sich daraus weitgehende Schlüsse ziehen ließen. Zweitens konnten sie bei Anwendung besserer Meßverfahren das Bestehen eines derartigen Unterschiedes nicht bestätigen, und als Haupteinwand ist schließlich anzuführen, daß die Starkensteinsche Ansicht überhaupt mit einem Grundgesetz der theoretischen Chemie in Widerspruch steht, nämlich dem Massenwirkungsgesetz, wie das vor Fischer und Salzer schon Kofler

und Fischer betont haben. Nach diesem Gesetz ist zwischen der Pfeifferschen Additionsverbindung und ihren dissociierten Bausteinen in wässriger Lösung nur eine einzige Gleichgewichtseinstellung möglich, ganz gleichgültig, ob man vom Veramon ausgeht, oder von einem entsprechenden Veronal-Pyramidongemisch, und es ist danach auch in der Resorption und der pharmakologischen Wirkung kaum ein Unterschied zu erwarten. Nun hat Starkenstein demgegenüber allerdings noch geltend gemacht, daß im Magendarm andere Gesetzmäßigkeiten herrschen als im Reagensglase, und daß daher solche Schlüsse nicht ohne weiteres erlaubt sind; aber dies Bedenken trifft nicht den Kern der Sache. Daß im Magen sich ein anderes Gleichgewicht einstellen wird, mehrphasig und verwickelter als in einfacher wässriger Lösung, ist ohne weiteres zuzugeben; aber die Theorie kennt auch hier nur einen einzigen Endzustand, ganz unabhängig davon, ob ursprünglich Veramon oder ein entsprechendes Gemisch benutzt wurde. Es ist das eine thermodynamische Notwendigkeit, und die Annahme von besonders günstigen Resorptionsbedingungen für das Veramon ist somit als unbegründet anzusehen.

Während hiernach die ersten beiden Punkte als entschieden gelten können, ist die dritte Frage der potenzierten Schmerzstillung noch stark umstritten, und auch die Frage der Entgiftung ist noch nicht restlos geklärt. Trotz zahlreicher widersprechender Befunde, die von Haffner (2), Hesse (4, 5), Pohle (11, 12, 13) und ihren Mitarbeitern, sowie neuerdings auch noch von Salzer und Fischer (15) veröffentlicht worden sind und die das Veramon in einem weniger günstigen Lichte erscheinen lassen, hat Starkenstein (18) nämlich bis jetzt seinen Standpunkt aufrecht erhalten und hat in einer Erwiderung eine Reihe grundsätzlicher Bedenken gegenüber den drei erstgenannten Arbeiten erhoben.

Die Aufgabe der vorliegenden Mitteilung soll es nun sein, zu den Einwänden Stellung zu nehmen, die Starkenstein gegen die Untersuchungen von Pohle und Spieckermann erhoben hat. Nach seiner Auffassung sind die Ergebnisse dieser Arbeit hauptsächlich deswegen nicht beweiskräftig, weil Pohle und Spieckermann bei ihren Versuchen die subkutane Applikation wählten, wobei nach Starkenstein der kombinatorische Einfluß des Veronals nicht genügend zur Geltung kommt. Nach ihm wird das Veronal nämlich vom Körper nur auffallend langsam aufgenommen, selbst beim unmittelbaren Einspritzen ins Blut tritt nach Klimesch (6) die Wirkung kaum früher in Erscheinung; und wird Veronal nun zusammen mit Pyramidon gegeben, so läßt sich nach Starkenstein nur auf dem Wege der Verfütterung die Pyramidonaufnahme soweit verzögern, daß eine einigermaßen gleichzeitige Wirkung gewährleistet ist. Werden aber beide Mittel gemeinsam gespritzt, wie das bei Pohle und Spieckermann der Fall war, so entwickelt sich die Pyramidonwirkung viel zu früh, als daß sich der kombinatorische Einfluß des Veronals gebührend geltend zu machen vermag. So ist es nach Starkenstein zu erklären, daß sie bei ihren Versuchen angeblich wesentlich größere

Veronalmengen zur Entgiftung des Pyramidon benötigten als er selbst, und er hält aus diesem Grunde ihre Ergebnisse zur Beurteilung der Kombination überhaupt für ungeeignet.

Wäre die Auslegung richtig, die Starkenstein den Befunden von Pohle und Spieckermann gibt, so hätte sein Einwand viel für sich; aber wir müssen ihm zunächst entgegenhalten, daß er hier von einer falschen Voraussetzung ausgeht. Es trifft nämlich gar nicht zu, daß Pohle und Spieckermann erheblich größerer Veronalmengen bedurften als er, um eine Pyramidonentgiftung zu erzielen. Tatsache ist vielmehr, daß sie auch ihrerseits die stärkste Entgiftung bei einem Mischverhältnis beobachtet haben, das in Übereinstimmung mit Starkenstein fast genau dem Mischstrahl des Veramons entspricht. Für jeden, der das von Pohle und Spieckermann veröffentlichte Nomogramm zu lesen versteht, ist klar ersichtlich, daß die Todesisobole sich in nächster Nähe des Veramonstrahls maximal über ihren Ausgangspunkt auf der Pyramidonachse erhebt, und das bedeutet nichts anderes, als daß eben in diesem Mischbezirk Veronal seine stärkste entgiftende Kraft entfaltet. Wenn trotzdem Pohle und Spieckermann eine andere Mischung für günstiger erklärt haben, so geschah das nur deshalb, weil sie die Kombination nicht ausschließlich nach ihrer geringen Giftigkeit zu beurteilen wünschten, ebensowenig wie einseitig nach ihrer schmerzstillenden Kraft, sondern auf Grund eines Maßstabes, welcher beide Momente in gleicher Weise berücksichtigt. Als solches Maß wählten sie den therapeutischen Quotienten, und danach mußten sie allerdings einer anderen, mehr Veronal enthaltenden Mischung den Vorzug geben. Diesen, den leitenden Gesichtspunkt der ganzen Arbeit, hat Starkenstein übersehen, und darauf ist es wohl zurückzuführen, daß er den Mischstrahl, dem Pohle und Spieckermann die größte therapeutische Breite zuschreiben, irrtümlich für eine Mischung hält, welche besonders gut Pyramidon zu entgiften vermag.

Aus der Tatsache, daß im Hinblick auf die Entgiftung Einspritzung und Verfütterung als gleichwertig zu betrachten sind, wenigstens soweit das Mischverhältnis in Frage kommt, wird man wohl schließen dürfen, daß der Applikationsweg keine so ausschlaggebende Rolle spielt, wie Starkenstein das vermutet. Daß er ganz ohne jeden Einfluß auf das kombinatorische Zusammenwirken ist, läßt sich aus dem einen übereinstimmenden Befund aber noch nicht entnehmen, denn eine verzögert eintretende Veronalwirkung kann sich ja auch noch in anderer Weise geltend machen; so wäre es z. B. denkbar, daß beim Übergang von der peroralen zur subkutanen Einverleibung zwar nicht das Mischverhältnis sich verschiebt, welches die größte Pyramidonentgiftung zeigt, aber das Ausmaß der Entgiftung könnte beträchtlich abnehmen; oder es wäre möglich, daß die entgiftende Wirkung der Kombination ganz unverändert bleibt, aber ihre schmerzstillende Kraft könnte Einbuße erleiden.

Alle diese Fragen lassen sich nur durch eine streng vergleichende Untersuchung beider Applikationsarten am gleichen Tier beantworten, und wir haben daher das von Pohle und Spieckermann ent-

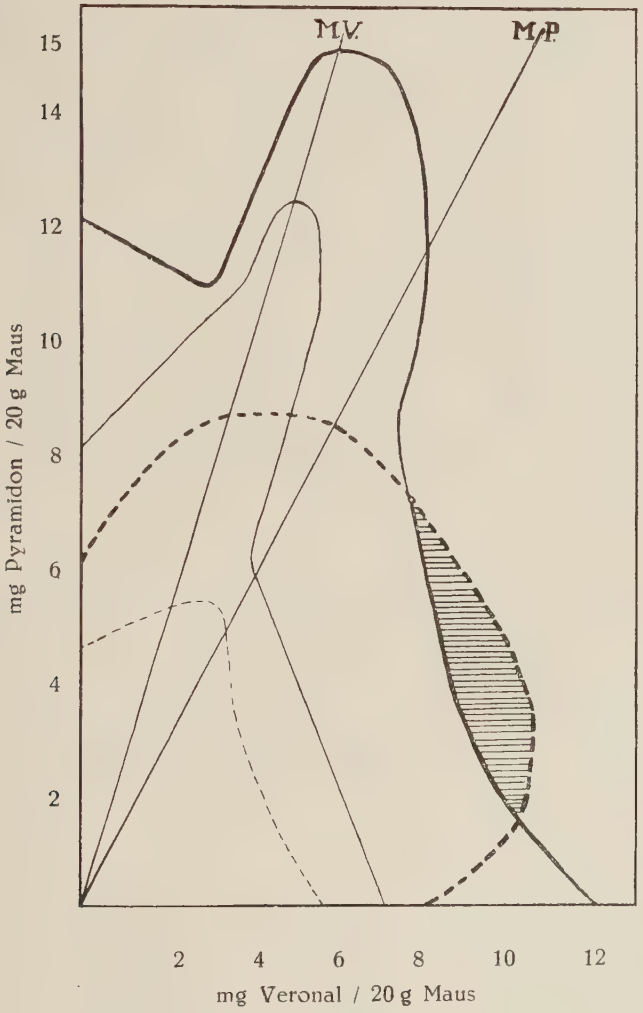
worfene erste Nomogramm durch ein zweites ergänzt, das soweit wie möglich nach dem gleichen Verfahren erarbeitet wurde, nur wurden die Mittel diesmal nicht unter die Haut gespritzt, sondern mit der Schlundsonde verabreicht.

Alles Wissenswerte über unser Vorgehen ergibt sich dementsprechend aus der früheren Arbeit. So ist z. B. das von Loewe (8) angegebene graphische Verfahren unverändert übernommen, desgleichen auch die Prüfmethoden und Richtlinien, die für die Linienführung der Schmerz- bzw. Todesisobole maßgebend waren. Ebenso erfolgte die Auswahl der Mäuse nach den alten Grundsätzen, d. h. es wurden, von ganz vereinzelten Ausnahmen abgesehen, nur männliche Tiere in Versuch genommen. Alle Tiere wurden auf ihre Schmerzempfindlichkeit vorher geprüft, wurden mit Hafer und gewässertem Brot in gleicher Weise ernährt, und ein Mindestgewicht von 15 g, bzw. ein Höchstgewicht von 23 g wurde in keinem Falle überschritten.

Nur bei Bereitung der Veronal- und Pyramidonlösungen war ein Abweichen vom alten Verfahren notwendig. Da man bei der Schlundsondenfütterung nicht gut mehr als 1 ccm Flüssigkeit in den Magen bringen kann und da bei dieser Art der Einverleibung sich tödliche und schmerzstillende Wirkungen erst bei erheblich höheren Gaben zeigten, so mußten wir hier zu entsprechend höher konzentrierten Stammlösungen greifen, und zwar wurde die Veronalsättigung von 1,5 % auf 2 erhöht, die Pyramidonkonzentration von 2 % auf 2,5. Außerdem sind wir beim Auflösen des ersteren auch etwas anders vorgegangen: um die Alkalinität nicht übermäßig ansteigen zu lassen, haben wir diesmal beim Herstellen der Veronallösung die Natronlauge nicht im vollen Betrag zugesetzt, der zur Salzbildung erforderlich gewesen wäre, sondern wir haben nur soviel zugefügt, wie zum Auflösen des Veronals bei leichtem Erwärmen unbedingt notwendig war. Ein Zusatz von 8,6 cm $^1/_{10}$ n NaOH für 100 cm Gesamtlösung erwies sich zu diesem Zweck als ausreichend, und es gelang uns auf diese Weise, die Wasserstoffzahl auf 8 herunterzudrücken.

Zur Schlundsondenfütterung wurden Pyramidon und Veronal zunächst in zwei getrennten Spritzen aufgezogen, dann wurde, stets in der gleichen Reihenfolge, zuerst das Veronal verabreicht, und im unmittelbaren Anschluß daran wurde an die noch liegende Sonde die Pyramidonspritze angesetzt und letzteres hinterhergegeben. Den toten Raum der Sonde, den wir zu 0,03 ccm feststellten, haben wir dabei in der Form berücksichtigt, daß wir in der ersten Spritze vom errechneten Inhalt durchweg 0,03 in Abzug brachten, während umgekehrt in der zweiten Spritze der gleiche Betrag darüber hinaus zugegeben wurde.

Nomogramm der Kombination Veronal-Pyramidon



letate Isobole bei peroraler Applikation

analgetische Isobole bei peroraler Applikation

letale Isobole bei subkutaner Applikation

analgetische Isobole bei subkutaner Applikation

M. V. Mischstrahl Veronal

M. P. Mischstrahl der Pfeiffer'schen Additionsverbindung

Die Ergebnisse unserer Versuche veranschaulicht die vorstehende Abbildung. Sie zeigt ein Nomogramm der Kombination Veronal-Pyramidon, in welches zwei Isobolenpaare eingetragen sind. Das eine Paar stellt die letale und analgetische Isobole dar, die von uns auf Grund des eben geschilderten Verfahrens nach peroraler Einverleibung ermittelt wurde, das andere Paar besteht aus den zwei entsprechenden Isobolen, die von Pohle und Spieckermann nach subkutaner Einverleibung festgelegt wurden. Sie sind hier nochmals wiedergegeben, um einen unmittelbaren Vergleich zu ermöglichen.

Betrachten wir zunächst die Achsen, mit anderen Worten also das Verhalten der beiden Einzelsubstanzen Veronal und Pyramidon, so sehen wir, daß der Einfluß der Applikationsart sich hier recht unterschiedlich auswirkt. Beim Pyramidon finden wir nämlich, daß der Übergang von der Spritze zur Sonde die letale Dosis von 6 mg auf 12 in die Höhe treibt, die analgetische von 4,5 auf 8, daß also die Wirkungsstärke unter diesen Bedingungen um fast 100 % abnimmt; beim Veronal dagegen steigen die entsprechenden Grenzwerte nur von 8 auf 12 mg bzw. von 5,5 auf 7, hier erleidet also die Wirkungsstärke nur eine Einbuße von knapp 50 %. Es hat danach den Anschein, als ob im Sinne Starkensteins das Veronal tatsächlich verhältnismäßig unempfindlich ist gegenüber Änderungen des Applikationsweges; ganz vernachlässigen kann man die gefundenen Unterschiede unseres Erachtens aber nicht, als „äußerst gering (16) möchten wir sie auf Grund unserer eigenen Versuche jedenfalls nicht bezeichnen.

Wenden wir uns nun im Mischfeld selbst zu den beiden neu ermittelten Isobolen, so bietet sich folgendes Bild: Die Todesisobole läuft von der Pyramidonachse an zunächst ein kleines Stück abwärts, dann biegt sie scharf um und steigt an zu einem Gipfel, der erheblich über ihrem Ausgangspunkt liegt, fast genau an der Stelle, wo der Veramonstrahl die Kurve kreuzt. Kurz hinter diesem Schnittpunkt wendet sich die Isobole dann wieder nach abwärts. Sie trifft hier zunächst auf den Mischstrahl der Pfeifferschen Additionsverbindung und führt dann in einem langen, fast senkrecht abfallenden Schenkel zur Grundlinie, wobei sie zweimal die zum Vergleich herangezogene alte Todesisobole von Pohle und Spieckmann schneidet. Sie läuft auf diese Weise eine längere Strecke durch das Feld, welches von jener Isobole umschlossen wird, und erreicht schließlich nach rechts abbiegend ihr Ende. Pharmakologisch ergibt sich aus diesem Befund, daß unsere Kombination in der Tat ein wesentlich anderes Verhalten zeigt, wenn man die Mittel nicht spritzt, sondern verfüttert, und zwar ist die Entgiftung beträchtlich geringer. Während Pohle und Spieckermann eine gleichmäßige, starke Entgiftung fanden, welche in allen Bezirken des Mischfeldes der Stufe eines absoluten Antagonismus entsprach, kann man — aufs Ganze gesehen — hier eigentlich nur von einem relativen Antagonismus sprechen. Denken wir uns in den beiden Endpunkten der Isobole Lote errichtet, so sehen wir nämlich, daß die Isobole nur an einer einzigen Stelle in der Gegend des Veramonstrahls aus dem durch beide Achsen und Lote gebildeten Rechteck herausragt, d. h. nur hier wird die

volle tödliche Pyramidondosis entgiftet, nur hier herrscht absoluter Antagonismus. Im ganzen übrigen Mischfeld dagegen verläuft die Isobole innerhalb dieses gedachten Rechtecks, hier besteht also nur ein relativer Antagonismus, ja nahe der Veronalachse handelt es sich nur noch um eine einfache Addition.

Wenden wir uns nun weiter zu der neuen analgetischen Isobole, so finden wir hier ebenfalls ein erhebliches Abweichen vom alten Befund. Wie die Abbildung zeigt, tritt sie im Gegensatz zu ihrer Vergleichsisobole steil ansteigend ins Mischfeld ein und strebt sofort einem schmalen, hochragenden Gipfel zu, der vom Veramonstrahl genau durchschnitten wird. Dann läuft sie zwar ein Stück zurück, aber ehe sie die alte Isobole erreicht, biegt sie rechts ein und läuft nun dicht neben ihr hin gradlinig zur Grundlinie. Pharmakologisch haben wir es nach diesem Befund mit einem Antagonismus zu tun, und zwar handelt es sich im Gebiet veronalreicher Mischungen um einen relativen Antagonismus, der bei beiden Applikationsarten etwa gleichstark entwickelt ist, im Gebiet veronalarmer Mischungen dagegen haben wir einen absoluten Antagonismus vor uns, der erhebliche Unterschiede erkennen läßt. Während die neue Isobole in diesem Abschnitt hoch über ihren Ausgangspunkt ansteigt und gerade in der Veramongegend einen absoluten Antagonismus von stärkster Ausprägung zeigt, erhebt sich die alte Isobole in dieser Gegend nur ganz wenig, und so finden wir zwar das gleiche kombinatorische Verhalten, aber nur in schwächster Andeutung. Wir kommen somit zu dem Ergebnis, daß von einer Addition oder gar Potenzierung der schmerzstillenden Wirkung bei unseren Versuchsbedingungen hier noch weniger die Rede sein kann als bei der gespritzten Kombination.

Nachdem das Nomogramm in seinen Grundzügen geschildert ist, kommen wir nun zur Hauptfrage: besteht tatsächlich die Anschauung Starkensteins zu Recht, daß innerhalb der Kombination die Veronalwirkung stärker hervortritt, wenn man die Mittel peroral verabreicht, und lassen sich wirklich die Verschiedenheiten zwischen beiden Applikationsarten, die wir gefunden haben, auf diese Ursache zurückzuführen.

Betrachten wir daraufhin zunächst die beiden letalen Isobolen des Nomogramms, so müssen wir bei der Prüfung darauf achten, daß Starkenstein aus seiner Ansicht keine einheitlichen Folgerungen zieht; er nimmt vielmehr an, daß bei der Eingabe in den Magen alle jene Mischungen, deren Veronalgehalt hinter dem günstigsten Mischverhältnis zurückbleibt, infolge gesteigerter Veronalwirkung eine Abnahme der Giftigkeit erkennen lassen; dagegen zeigen nach ihm umgekehrt alle jene Mischungen, deren Veronalgehalt über das günstigste Mischverhältnis hinausgeht, infolge übermäßiger Veronalwirkung eine Zunahme der Giftigkeit.

Von diesen zwei gerade entgegengesetzten Erwartungen Starkensteins können wir die eine weitgehend bestätigen. Vergleichen wir nämlich die beiden letalen Isobolen im Bereich veronalreicher Mischungen, d. h. etwa im Gebiet zwischen der Veronalachse und dem Mischstrahl der Pfeifferschen Additionsverbindung, so finden

wir hier tatsächlich eine vermehrte Giftigkeit. Die Zunahme ist daran zu erkennen, daß die antagonistische Kraft der Kombination beim Übergang von der Spritze zur Sonde nachläßt, und zwar nimmt das Entgiftungsvermögen nicht nur rechnerisch ab, d. h. nur gemessen am Verhalten der beiden Reinsubstanzen, sondern wir stoßen in einem schmalen, aber länglichen Streifen des Mischfeldes sogar auf eine absolute Steigerung der Giftigkeit. Dieser Streifen, der im Nomogramm schraffiert angezeichnet ist, verdankt seine Entstehung der Tatsache, daß sich die beiden letalen Isobolen im Mischfeld überschneiden, und bedeutet pharmakologisch, daß bestimmte einzelne Gaben der Kombination subkutan noch vertragen werden, während sie peroral schon zum Tode führen. Sicherlich ist das keine alltägliche Erscheinung, aber mit den Voraussagen Starkensteins stehen unsere Befunde danach im besten Einklang.

Ganz anders liegen demgegenüber die Verhältnisse im Bereich veronalarmer Mischungen. Hier finden wir nämlich nicht die gesteigerte Entgiftung, die Starkenstein in diesem Gebiet vermutet, sondern ebenfalls nur Zeichen erhöhter Giftigkeit. Im Gegensatz zu seinen Erwartungen müssen wir feststellen, daß erstens der Mischstrahl der besten Pyramidonentgiftung sich nicht verschiebt, wenn man die Applikationsart ändert. Das Veramon büßt mit anderen Worten seine Stellung nicht ein, womit diese Tatsache, die wegen der Übereinstimmung Starkensteins mit Pohle und Spieckermann vorher schon wahrscheinlich war, ihre endgültige Bestätigung erfährt. Zweitens ergeben sich aber auch keine Anhaltspunkte dafür, daß etwa das Ausmaß der Entgiftung beim Veramonstrahl zunimmt; im Gegenteil, wenn man zur Schlundsondenfütterung übergeht, werden statt etwa 145 nur noch 125 % der tödlichen Pyramidondosis entgiftet, was ebenfalls einer Zunahme der Giftigkeit gleichkommt. Und schließlich treffen wir drittens bei allen jenen Mischungen, deren Veronalgehalt noch unter dem Veramon liegt, anstelle eines absoluten nur noch einen relativen Antagonismus. Eine verstärkte Veronalwirkung im Sinne Starkensteins können wir in diesem Teil des Mischfeldes somit nach keiner Richtung hin feststellen.

Leichter als die toxischen Eigenschaften der Kombination lassen sich ihre schmerzstillenden Wirkungen in den Rahmen der Starkensteinschen Vorstellungen einfügen, allerdings nur unter einer inhaltsschweren Voraussetzung, nämlich wenn man dem Veronal gerade im Veramongebiet einen antagonistischen Einfluß auf die schmerzlindernde Wirkung des Pyramidons zuerkennt. Eine solche Annahme ist von Starkenstein bisher stets abgelehnt worden, aber, wie oben geschildert, lassen unsere Versuche eine andere Deutung überhaupt nicht gut zu, und so müssen wir die Betrachtung hier schon in dieser Weise durchführen. Prüfen wir die beiden analgetischen Isobolen in diesem Lichte, dann stoßen wir in der Veramongegend gleich auf zwei Anzeichen dafür, daß tatsächlich die Veronalwirkung stärker hervortritt, wenn man die Mittel verfüttert. Wir treffen bei dieser Applikationsweise nämlich erstens einen höheren Grad von Antagonismus als bei der gespritzten Kombination, und zweitens finden

wir hier den Mischstrahl des stärksten antagonistischen Veronaleinflusses wirklich in der Richtung auf die Pyramidonachse zu verschoben, wie Starkenstein das schon bei der Entgiftung, dort allerdings vergeblich, erwartet hatte. Vergleichen wir die Gipfel beider Isobolen, so sehen wir, daß der Scheitelpunkt der subkutanen Kurve annähernd mit dem Mischstrahl der Pfeifferschen Additionsverbindung zusammenfällt, die höchste Spitze der peroralen Kurve dagegen mit dem Veramonstrahl, und das läßt natürlich die Auslegung zu, daß bei Sondenfütterung eben schon eine geringere Veronalbeimischung genügt, um den antagonistischen Einfluß des Schlafmittels maximal in Erscheinung treten zu lassen.

Verfolgen wir unsere Isobolen nun allerdings weiter in das Gebiet veronalreicher Mischungen hinein, so kehrt sich das Bild mit einem Schlage um. Beide Isobolen werden wieder rückläufig, und es hat den Anschein, als ob die alte antagonistische Veromalwirkung sich auf einmal in eine synergistische verwandelt, oder als ob hier eine ganz neue synergistische Teilwirkung wirksam wird. Trotz dieses völligen Wandels entsteht jedoch in keinem Augenblick ein Gegensatz zu Starkenstein; wir finden vielmehr im neuen Abschnitt ganz analoge Unterschiede zwischen beiden Applikationsarten wie im Veramonbezirk, nur gewissermaßen im negativen Bild. Anstelle eines erhöhten Antagonismus beobachten wir nämlich hier einen gesteigerten Synergismus bei Sondenfütterung, und zwar läuft die perorale Isobole nicht nur steiler nach abwärts, sondern sie beginnt auch früher einzubiegen, sodaß sich also die oben geschilderten Verhältnisse zunächst bis in alle Einzelzüge wiederholen. Erst kurz vor der Veronalachse wird dann der Unterschied geringer, aber rechnerisch ist er bis ganz zum Schlusse nachweisbar, sodaß also der Annahme einer verstärkten Veronalwirkung auch hier nichts im Wege steht.

Versuchen wir nun, nachdem die Verhältnisse erschöpfend geschildert sind, abschließend zur Theorie Starkensteins Stellung zu nehmen, so müssen wir von der Tatsache ausgehen, daß unsere Befunde sich zwar im allgemeinen mit seiner Annahme gut vertragen, daß aber ein wichtiges Teilgebiet eine Ausnahme macht, nämlich die Veramongegend. Hier finden wir, wie oben dargelegt, das genaue Gegenteil von dem, was Starkenstein erwartet, nämlich eine erhöhte Giftigkeit bei Sondenfütterung, und daraus folgt unseres Erachtens, daß zunächst in diesem Bezirk kein erhöhter Veronaleinfluß bei der Verfütterung wirksam wird, sondern daß andere Kräfte den Unterschied zwischen beiden Applikationsarten bestimmen, und es scheint uns danach zweifelhaft, ob man auf Grund von einzelnen Eigenschaften, welche die Reinsubstanzen zeigen, überhaupt weitgehende Schlüsse auf das Verhalten der Kombination ziehen darf. Gerade bei den hohen toxischen Gaben, um die es sich hier ja handelt, kommen unseres Erachtens so zahlreiche, widerstreitende Teilwirkungen der beiden Kombinationspaarlinge ins Spiel, daß die Verhältnisse ganz unübersichtlich werden, und so scheint uns jede Voraussage hinfällig.

Wir kommen somit zu dem Schluß, daß die von Starkenstein gegebene Erklärung nicht ausreicht, und daß man die besonderen Resorptionsverhältnisse des Veronals nicht ganz allein verantwortlich machen darf für alle Unterschiede, die zwischen beiden Applikationsarten bestehen. Daß das Veronal vor anderen Stoffen eine gewisse Sonderstellung einnimmt, und daß es ausgezeichnet ist durch eine besonders langsame, von der Applikationsart mehr minder unabhängige Wirkung, soll deswegen nicht vollkommen geleugnet werden, aber diese Eigenart erscheint uns nicht so ausgeprägt, wie Starkenstein es darstellt. Schon bei der Untersuchung des reinen Veronals mußten wir feststellen, daß Beziehungen zwischen Applikationsart und Wirkungsstärke keineswegs fehlen, und auch in der Kombination ist, wie eben geschildert, trotz angeblich gleichbleibender Resorption die Veronalwirkung teilweise deutlich herabgemindert. Gerade beim Veramon jedenfalls finden wir im Gegensatz zu den Erwartungen Starkensteins die Giftigkeit bei Verfüttern erhöht und die schmerzstillende Wirkung bedeutend abgeschwächt. Sein Kombinationspräparat schneidet hier also schlechter ab als bei subkutaner Applikation, und wenn Starkenstein die von Pohle und Spieckermann seinerzeit durchgeführten Versuche für ungeeignet hält, um die klinische Brauchbarkeit des Präparates zu beurteilen, so müssen wir auf seinen Einwurf erwidern, daß uns diese Stellungnahme zwar an sich berechtigt erscheint, daß aber durch seinen Einwand die Dinge sich nur zu seinen Ungunsten verschoben haben. Vergleichen wir die therapeutischen Breiten, die aus den letalen und analgetischen Schwellenwerten durch Subtraktion ermittelt worden sind, dann sehen wir, daß Veramon bei Sondenfütterung jeden Vorsprung vor dem reinen Pyramidon verliert.

Therapeutische Breiten in mg/20 g Maus

Präparat	Applikation: subkutan	peroral
Pyramidon	1,5	4,0
Veramon	4,6	3,5
Pfeiffersche Addit.-Verbindung	6,0	9,7

Wie die vorstehende Tabelle erkennen läßt, sinkt die therapeutische Breite des Veramons bei Verfütterung noch unter den Wert des reinen Pyramidons ab, während es bei Einspritzung unter die Haut eine dreimal so große therapeutische Breite zeigt, ebenso erscheint die Pfeiffersche Additionsverbindung in einem weniger günstigen Lichte, und so können wir über die Kombination als ganzes keineswegs ein günstigeres Urteil abgeben als seinerzeit Pohle und Spieckermann.

ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht man im Mischfeld die Kombination Veronal-Pyramidon bei peroraler und subkutaner Applikation, so findet man bei der Maus folgende Verschiedenheiten zwischen beiden Applikationsarten:

1. Die Giftigkeit der Kombination nimmt bei Sondenfütterung einheitlich im ganzen Mischfeld zu, und zwar ist die Steigerung entgegen den Erwartungen Starkensteins auch im Veramongebiet noch deutlich, obwohl Veronal hier seine stärkste antagonistische Kraft entfaltet.
2. Die schmerzstillende Wirkung der Kombination zeigt sich bei Sondenfütterung im Veramongebiet außerordentlich vermindert; dieser Mischstrahl bildet geradezu ein Pessimum.
3. Beurteilt man die Kombination nach der therapeutischen Breite, so schneidet demgemäß Veramon sehr schlecht ab; während seine therapeutische Breite bei der gespritzten Kombination etwa 3 mal so groß ist wie die des reinen Pyramidons, sinkt bei Schlundsondenfütterung diese Zahl unter den Wert des reinen Antipyretikums.
4. Der Annahme Starkensteins, daß beim reinen Veronal die Wirkungsstärke von der Art der Applikation nahezu unabhängig sei, können wir nicht beipflichten. Wir finden vielmehr beim reinen Veronal beträchtliche Unterschiede zwischen den subkutanen und peroralen Schwellenwerten.
5. Ebensowenig können wir die Ansicht Starkensteins bestätigen, daß innerhalb der Kombination der Veronaleinfluß bei Schlundsondenfütterung verstärkt zur Geltung kommt, wir finden vielmehr den Veronaleinfluß teilweise erheblich vermindert.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich Herrn Privatdozent Dr. Pohle für die Anregung zur vorliegenden Arbeit und für die überaus bereitwillige Förderung bei der Anlage der Versuche und Ausarbeitung des Textes meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Ferner danke ich Herrn Professor Dr. Geßner für die mir in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellten Hilfsmittel des Pharmakologischen Institutes und für die Übernahme des Korreferates.

LITERATUR

1. Fischer, R. u. Salzer, H.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 179, S. 327, 1935.
2. Haffner, F.: Deutsche Mediz. Wochenschrift 1929 I, S. 731.
3. Hertel, E.: Zeitschrift f. physikal. Chemie, Bodenstein-Festband, S. 267, 1931.
4. Hesse, E.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 158, S. 233, 1930.
5. Hesse, E., Roeßler, G. u. Bühler, F.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 158, S. 247, 1930.
6. Klimesch, K.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 172, S. 10, 1933.
7. Kofler, A. u. Fischer, R.: Arch. Pharmazie Bd. 270, S. 441, 1932.
8. Loewe, S. u. Muischnek, H.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 114, S. 313, 1926.
9. Pfeiffer, P.: Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 146, S. 98, 1925.
10. Pfeiffer, P. u. Angern, O.: ebenda Bd. 151, S. 276, 1926.
11. Pohle, K. u. Spieckermann, W.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 162, S. 685, 1931.
12. Pohle, K. u. Vogel, F.: ebenda Bd. 162, S. 706, 1931.
13. Pohle, K. u. Dittrich, P.: ebenda Bd. 162, S. 716, 1931.
14. Rheinbold, H. u. Kircheisen, M.: Arch. Pharmazie Bd. 263, S. 513, 1925.
15. Salzer, H. u. Fischer, R.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 179, S. 334, 1935.
16. Starkenstein, E.: Therapeut. Halbmonatsschrift Bd. 35, S. 629, 1921 u. S. 632, 1921 u. Klin. Wochenschrift 1925 I, S. 114.
17. Starkenstein, E. u. Klimesch, K.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 176, S. 494, 1934.
18. Starkenstein, E.: ebenda Bd. 165, S. 325, 1932.

LEBENSLAUF

Am 7. August 1909 wurde ich, Armin Adolf Otto Nietschmann, in Halle (Saale) als Sohn des Pfarrers an St. Moritz Konrad Nietschmann und seiner Ehefrau Anna, geb. Hasenhauer, geboren.

Ich besuchte die Vorschule und die Lateinische Hauptschule der Francke'schen Stiftungen zu Halle und legte dort Ostern 1929 die Reifeprüfung ab.

Hier begann ich auch das Medizinstudium, mußte mich aber bald darauf krankheitshalber für zwei Semester beurlauben lassen. Vom November 1930 ab besuchte ich die Universitäten Halle und Innsbruck und bestand im Wintersemester 1932/33 in Halle die ärztliche Vorprüfung und nach weiterem Studium in Innsbruck und Halle am 3. Dezember 1935 das Staatsexamen wiederum in Halle.

Im praktischen Jahr bin ich acht Monate an der Augenklinik des Rudolf Heß-Krankenhauses in Dresden tätig gewesen und arbeite zur Zeit an der Medizinischen Universitätsklinik in Halle.

Meine Lehrer waren in Halle die Herren Professoren Geheimrat Abderhalden, Brugsch, Clausen, Eckert-Möbius, Goebel, Grouven, Grund, Hauptmann, Hett, Hoffmann, Karsten, Klatt, Kochmann, Lindemann, Loeffler, Noack, Nürnberger, Pohle, Schmidt, Stieda, Stieve, Voelker, Volkmann, Geheimrat Vorländer, Walcher, Wätjen,
in Innsbruck die Herren Professoren Breitner, Brücke, Kumer, Lang, Lode, Mayer, Schuhmacher, Sieglbauer, Staunig, Steyrer, Zacherl.

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14
Spezialdruckerei für wissenschaftliche Werke und Dissertationen